

# 4 familles

## Principaux antifongiques systémiques disponibles en 2004

	MACROLIDES NATURELS	ANALOGUE SYNTHÉTIQUE FLUORÉ DES PYRIMIDINE	TRIAZOLÉS SYNTHÉTIQUES	LIPOPEPTIDES
<u>Année d'introduction</u>	<u>Polyènes</u>	<u>Flucytosine</u>	<u>Azolés</u>	<u>Echinocandines</u>
	iv			iv
1960	<b>Amphotéricine (FUNGIZONE<sup>R</sup>)</b>			
1967		<b>Flucytosine (ANCOTIL<sup>R</sup>)</b>		
1981			<b>[ Ketoconazole (NIZORAL<sup>R</sup>) ]</b>	
1990			<b>Fluconazole (TRIFLUCAN<sup>R</sup>)</b>	
1992			<b>Itraconazole (SPORANOX<sup>R</sup>)</b>	
1997	<b>ABCD (AMPHOTEC)</b>			
1998	<b>ABLC (ABELCET<sup>R</sup>)</b> <b>L-AMB (AMBISOME<sup>R</sup>)</b>			
2001				<b>Caspofungine (CANCIDAS<sup>R</sup>)</b>
2002			<b>Voriconazole (VIFEND<sup>R</sup>)</b>	
<u>En développement</u>	<b>Nystatine liposomale (NYOTRAN<sup>R</sup>)</b>		<b>Posaconazole (Ravuconazole)</b>	<b>Anidulafungine Micafungine</b>

# **CONFERENCE DE CONSENSUS :** **prise en charge des candidoses et** **aspergilloses invasives** **(CI, AI) de l'adulte**

- **13 mai 2004**
- **SFAR, SPILF, SRLF ( SFH, SFMM, SFGM)**
  - **Jury : infectieux (PC,GP)**  
**Microbio (VB, CP), A-réa (OM, TP)**  
**Réa-med (LP, BR), Hémato (AB, MA)**  
**Pharma (YB, PT), Pneumo (AT)**

# QUESTIONS POSEES AU JURY

- 1° - Quels moyens pour le diagnostic et le suivi des CI et AI ?**
- 2° - Quels sont les moyens thérapeutiques disponibles ? (ATF)**
- 3° - Quelle stratégie thérapeutique pour les C. systémiques ?**
- 4° - Quelle chimio-prophylaxie anti-fongique en réanimation et en hématologie ?**
- 5° - Quelle stratégie thérapeutique pour les AI ?**

# METHODOLOGIE

- **NIVEAUX DE ROBUSTESSE / PREUVE DANS LA LITTERATURE**

**A – études prospectives, contrôles, randomisées**

**B – comparaisons de cohortes**

**C – séries substantielles, revues générales, éditoriaux**

- **NIVEAUX DES RECOMMANDATIONS**

**1 – basée sur des preuves indiscutables**

**2 – arguments scientifiques convaincants et consensus des experts**

**3 – données scientifiques et opinion d'expert**

# INFECTIONS FONGIQUES INVASIVES (IFI)

- **Terminologie variable et source de confusion**
  - . **entités cliniques très variées**  
(rôle de l'hôte)
  - . **difficultés diagnostiques**  
(Se médiocre, Sp : colonisation)
- **Infections le plus souvent opportunistes :**
  - . **manifestations cliniques différentes**
  - . **critères diagnostics variables**

# DEFINITIONS DES IFI (EORTC-NIH, CID 02)

- **Fongémie (  $\geq 1$  hémoc.)**  
**invasive (1 site stérile)**  
**disséminée (  $\geq 2$  organes/ sites)**
- **prouvée : fongémie et/ou profonde**  
**(cytologie OU histologie OU culture + lésion)**  
**probable : critère « hôte » (PN, traitement, GVH,**  
**fièvre ...)**  
**ET critère « microbio. » (culture ou Ag. Aspergill.)**  
**ET critère « clinique » (1 majeur : imagerie**  
**ou 2 mineurs : imagerie, clinique)**
- **possible : critère « hôte » ET critère « microbio. »**  
**OU critère « clinique »**

# TRAITEMENT DES IFI

- **Curatif :** IFI prouvée
- préemptif :** probable, prouvée
- empirique :** absence d'argument mycologique
- prophylaxie :** absence d'infection / patient à haut risque  
(secondaire : persistance du risque après une infection « contrôlée »)
- **Schémas curatifs les mieux documentés :**
  - . API, neutropénique et allogreffe CSH
  - . candidémie (+/- CI sans hémoc.) du non neutropénique en oncologie, réanimation

# QUESTION 1 : moyens diagnostics et de suivi des CI et AI

- réflexions du jury -

- rôle majeur de l'organisation du labo et de l'articulation avec les cliniciens, définition d'un protocole,
- la précocité et la qualité du diagnostic permettent l'amélioration du pronostic des IFI,
- besoin de référents en mycologie (examen direct, caractérisation et identification) et de contrôles de qualité (identification d'espèce, tests de sensibilité)

*(recommandations de la BSMM, DW Denning, Lancet ID 2003)*



## QUESTION 1 ( 2 )

- **Recherche systématique et spécifiée chez les patients à risque,**
- **Examen direct essentiel (microscopie-cytologie, histo-pathologie),**
  - . **plus Se que la culture (centrifug), réponse rapide,**
  - . **biologiste entraîné (Se et caractérisation)**
  - . **techniques spécifiques plus Se (PAS, Grocott, ag. clarifiants)**
- **cultures :**
  - . **hémocultures FAN aérobie ® Bact Alert**  
**Bactec Fungal Medium ®**  
**positives dans 50 % des CI**  
**1 seul hémoc. (Asp.sp. contamination)**
  - . **autres prélèvements : Sabouraud (30°C, 21 jrs)**  
**(Cand. et Asp. , milieux usuels au delà 48 h)**

## QUESTION 1 ( 3 )

- **identification d'espèce :**
  - . **systematique**
  - . **tests phénotypiques**  
**levures : tests rapides et spécifiques**  
**(gain de 24 – 72 h)**
  
- **Prélèvement tissulaires / sites stériles : diagnostiques**  
**autres sites : selon le champignon / l'hôte**
  - . **voies aériennes :**
    - . **Candida : non Sp B3**
    - . **Asp., neutropénique : Sp B2**
    - autres patients ?**

## QUESTION 1 ( 4 )

- Recherche d'antigènes et sérologie :
  - *A. fumigatus* – galactomannane ( Platellia Aspergillus ® )  
Se et Sp. pour API en hématologie : A1  
(autres patients et suivi ? Sérologie NON)
  - *Candida sp* – mannane (Platellia Candida ®) couplé avec anticorps (anti-mannane) : prometteur ...
- Tests de sensibilité aux ATF :
  - choix des ATF : espèce isolée, épidémiologie locale,
  - en routine :
    - . Etest ®, corrélé avec méthode de référence NCCLS. B2
    - . Candida Sp. : CMI : FLUCO (8-64), ITRACO (0.125-1), 5 FC (4-32)
  - autres espèces et/ou en cas d'échec : centre spécialisé  
intérêt ?

# QUESTION 1 ( 5 )

- **IMAGERIE :**
  - **API :**
    - . TDM-HR thorax (halo, croisant, ...)
    - . Se et Sp en hématologie
  - AI :**
    - . TDM sinus, IRM cérébrale
  - **CI :**
    - . Imagerie hépato-splénique
- **FO systématique au cours des CI**

QUESTION 2 :  
moyens thérapeutiques disponibles ?

antifongiques

## Spectre d'activité :

	<b>Fungizone®</b> amphotéricine- B désoxycholate	<b>Ancotil</b> ® flucytosine	<b>Trifluca</b> n® fluconazol e	<b>Sporanox</b> ® itraconazol e	<b>Vfend®</b> voriconazol e	<b>Cancidas</b> ® caspofungin e
<b><i>Candida sp</i></b>						
<i>albicans</i>	S	S/R	S	S	S	S
<i>glabrata</i>	S/I	S	SDD/R	SDD/R	S / ?	S
<i>parapsilosi</i> <i>s</i>	S	S	S	S	S	S / ?
<i>tropicalis</i>	S	S	S/SDD	S	S	S
<i>krusei</i>	S/I	I/R	R	SDD/R	S	S
<i>lusitaniae</i>	S/R	S	S	S	S	S

# Spectre d'activité :

	Fungiz one® amphotérici ne-B désoxychola te	Ancotil ® flucytosin e	Triflucan ® fluconazol e	Sporanox ® itraconazol e	Vfend® voriconaz ole	Cancidas ® Caspofungi ne
--	--	---------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	----------------------------	-----------------------------------

## *Aspergillus sp*

<i>fumigat us</i>	<b>S</b>	<b>R</b>	<b>R</b>	<b>S/R</b>	<b>S</b>	<b>S/R*</b>
<i>flavus</i>	<b>S</b>	<b>R</b>	<b>R</b>	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>S</b>
<i>terreus</i>	<b>S</b>	<b>R</b>	<b>R</b>	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>S</b>

	<b>Voies d'administratio n IV</b>	<b>Principaux effets indésirables</b>	
<b>Fungizone® Amphotéricine B désoxycholate (AmB)</b>	<b>n IV</b>	Hypokaliémie, hypomagnésémie, insuffisance rénale Fièvre, frissons lors de l'injection Cytopénie	
<b>Ambisome® AmB liposomale (ABLp) Abelcet® AmB lipid complex (ABLC)</b>	<b>IV</b>	Mêmes complications que la Fungizone® mais fréquence moindre. Tolérance supérieure pour l'Ambisome®	
<b>Ancotil® flucytosine</b>	<b>IV/PO</b>	Troubles digestifs, hématologiques et hépatiques dose-dépendants	
<b>Sporanox®* itraconazole</b>	<b>IV/PO</b>	Troubles digestifs, cytolysé hépatique, cholestase, réactions allergiques et cutanées	Insuffisance cardiaque congestive
<b>Triflucan® fluconazole</b>	<b>IV/PO</b>		
<b>Vfend®* voriconazole</b>	<b>IV/PO</b>		Troubles visuels réversibles
<b>Cancidas® caspofungine</b>	<b>IV</b>	Peu fréquents et bénins	



# QUESTION 2 : suite

- Interactions médicamenteuses
  - nombreuses pour le voriconazole et l'itraconazole
  - médicaments néphrotoxiques et hypo-K avec l'AmB
  - pas d'interactions majeures pour le fluconazole, les AmB-lipidiques et la caspofongine
- Aspects médico-économiques
  - le coût des nouveaux ATF (500 à 650 €/j) contribue à maintenir l'emploi de l'AmB malgré ses effets indésirables

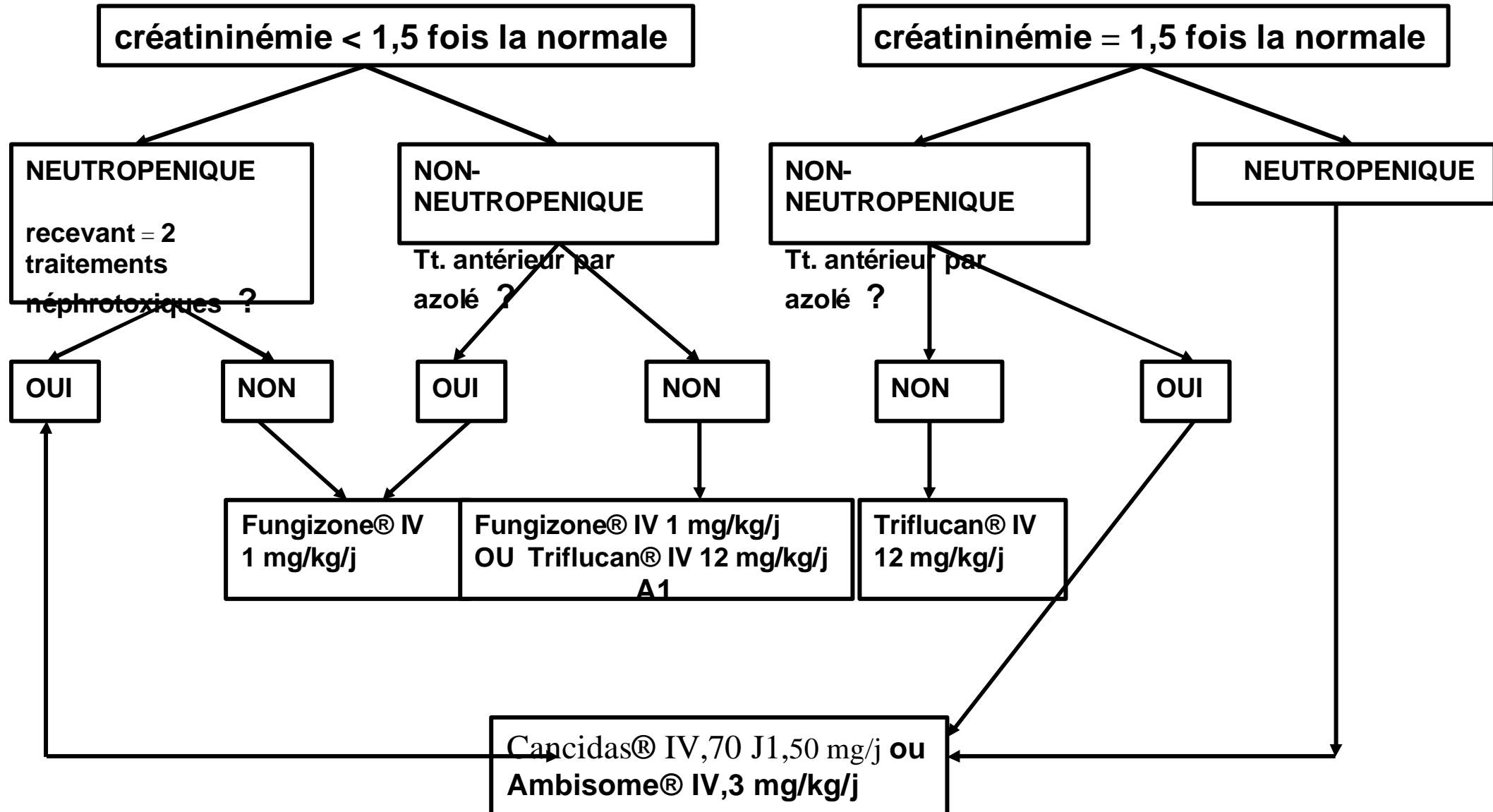
MOLECULES	Tarif AP-HP 2004 (en €)	
	Coût unitaire	Coût journalier (adulte de 70 kg)
- AmB Fungizone®: IV 50 mg	4.6	1 mg/kg = 9.2
- Flucytosine Ancotil®: cp 500 mg IV 2.5g	0.4 45	100 mg/kg = 5.6 100 mg/kg = 135
- Fluconazole Triflucan®: gél 100 mg IV 100 mg	6.15 10.8	400 mg = 24.60 400 mg = 43.2
- Itraconazole Sporanox®: caps 100 mg solution	5.8	400 mg = 22.2 400 mg = 56.2
- ABLC A belcet®: IV 100 mg	125	5 mg/kg = 500
- ABLp Ambisome®: IV 50 mg	152	3 mg/kg = 608
- Voriconazole Vfend®: cp 200 mg IV 200 mg	42.6 160.3	200mg = 42.6 6 mg/kg/12h = 640* 4 mg/kg/12h = 640*
- Caspofungine Cancidas®: IV 70 mg 50 mg	618 486	70 mg = 618 50 mg = 486

# QUESTION 3 : Stratégie thérapeutique pour les candidoses systémiques ?

- critères de choix des ATF -

- **Tendance à l'augmentation des espèces non-albicans (*C. glabrata* et *C.krusei*), écologie locale,**
- **Identification de l'espèce,**
- **Terrain : neutropénie, insuffisance rénale, médicaments co-prescrits,**
- **Site de l'infection**  
(patients instables ..., pas de droit à l'erreur, efficacité max immédiate ... Edwards, CID 97, ?)

# Tt. des CI : après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce



# Traitement des CI : après identification de l'espèce de *Candida* sp

*Candida* Triflucan®-S

*Candida* Triflucan®-R ou -SDD

créatininémie < 1,5 fois la normale

créatininémie ≥ 1,5 fois la normale

NEUTROPENIQUE OU NON

NON-NEUTROPENIQUE

NEUTROPENIQUE  
recevant ≥ 2 traitements  
néphrotoxiques ?

NEUTROPENIQUE OU NON

Fungizone® IV  
1 mg/kg/j  
A1

NO  
N

OUI

Triflucan® IV 6 mg/kg/j  
Relais per os dès que  
possible A1

Cancidas® IV 50 mg/j  
OU Ambisome® IV, 3 mg/kg/j  
C3  
OU, si *C.krusei* Vfend® 12- 6 mg/kg/j

Relais par Vfend® oral  
si infection contrôlée

## QUESTION 3 ( 4 )

- **associations ATF ?? B3**  
**AmB - 5FC : localisations oculaire, méningée, cardiaque B3**
- **ablation du cathéter B3**
- **péritonite (post-op, PAN) C3**  
**si DP, ablation du KT et «repose » après 2 semaines B3**
- **durée : 2 semaines après négativation des Hc et disparition des symptômes C3**  
**candidose hépato-splénique : 6 mois**
- **GCSF (neutropénie < 500) ? C3**

## QUESTION 3 ( 5 )

- Traitement préemptif en réanimation ? -

- **environ 1% de CI en réanimation**  
**mortalité : 35 – 60 %**
- **difficulté d'identifier les patients les plus à risque**  
**(facteurs patients, index de colonisation)**
- **diagnostic difficile (Hc dans 50 % des cas)**

**→ Pas de validation, mais ...**

**sepsis sévère, non documenté, colonisation de plusieurs sites, facteurs de risque de CI ...**

**? Traitement préemptif justifié C 3**

## QUESTION 4 : prophylaxie ATF en réanimation et en hématologie ?

- **REANIMATION :           NON           A2**
- **HEMATOLOGIE :       OUI           A1**
  - . **allogreffe de CSH**
  - . **prophylaxie secondaire   C3**



## QUESTION 4 ( 2 )

- en hématologie -

- **Le risque justifie une chimio-prophylaxie pour l'allogreffe de CSH A1, pas de bénéfice démontré pour les auto-greffes et AL (réduction des IFI ou mortalité)**
  - **CI des allogreffes de CSH :**
    - FLUCO A1**
    - mais « usage fréquent » de polyènes oraux ...**
    - (colonisation digestive, sélection C. non-albicans)**
  - **CI et AI (allogreffe de CSH)**
    - ITRACO A1**
    - mais .... biodisponibilité, tolérance, interactions ...**
    - ? Patient à haut risque d'AI (corticothérapie) C 3**
- ( autres ATF : inefficaces ou non documentés)**

## QUESTION 5 : stratégies thérapeutiques pour les aspergilloses invasives ?

- **La mortalité de l'API (50 – 90 %) a été récemment réduite par la prescription précoce de nouveaux ATF (plus actifs et mieux tolérés) et le recours éventuel à la chirurgie,**
- **La place des associations demeure incertaine. Leur évaluation en première ligne, est nécessaire,**
- **L'intérêt du GSF ne peut être évalué (logique pendant la phase de neutropénie ...)**
- **Chirurgie : urgence (risque hémorragique), de complément (non réponse au traitement, diagnostic), de propreté (avant nouvelle aplasie).**

## QUESTION 5 ( 2 )

- **VFEND en premier choix A1**  
**(6 mg/kg/12 h à J1, puis 4 mg/kg/12 h)**
- **en deuxième ligne :**  
**AMBISOME (3 à 5 mg/kg/j)**  
**OU CANCIDAS ( 70 mg à J1, puis 50 mg /j)**
- **alternative : SPORANOX (IV/PO)**  
**(mais Vfend non comparé aux AmB-lipidiques, 1 seul essai vs. AmB, insuffisances rénale et hépatique, sirolimus, impact écologique ...)**
- **réponse clinique : 2 à 6 sem; complète : 10 à 12 semaines C2**  
**relais oral (VORI, ITRACO) si contrôle de l'infection C3**